Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Über die Beeinflussung der Strophanthinwirkung durch hypertonische Lösungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westf.

vorgelegt von

Hubertus Olbrich

aus Rosenberg O/S.

1936

Druckausführung: Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0105

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, wie die Giftigkeit des Strophanthins durch hypertone Lösungen beeinflußt wird. Hierbei war u. a. auch Traubenzucker in hypertoner Lösung zu untersuchen. Es kommt diesem eine besondere Bedeutung deswegen zu, weil in der Praxis die coronargefäßerweiternde Wirkung der hypertonen Traubenzuckerlösung bei Angina pectoris in Verbindung mit Strophanthin benutzt wird. Es fehlt jedoch nicht an Stimmen, die vor der gleichzeitigen Anwendung des Traubenzuckers und des Strophantins warnen, so von Romberg[1]) ohne Angaben von Gründen und Grünbaum[2]), nach welchem die coronargefäßerweiternde Wirkung des Traubenzuckers durch das Strophanthin wieder aufgehoben werden soll. Die Angaben aus dem Schrifttum in Hefftер's Handbuch[3]) sind jedoch widersprechend. Weese[4]) sagt bei der Besprechung dieser Frage in seinem Buch über die Digitalisglykoside: „Das Coronargefäßsystem nimmt unter den Gefäßbezirken des Körpers keine Ausnahmestellung ein. Seine Empfindlichkeit ist so gering, daß selbst die intravenöse Injektion therapeutischer Digitalisdosen noch nicht vasokonstriktorisch wirkt. Wir können der Wirkung der Digitalisglykoside auf die Kranzgefäße nur eine erheblich geringere Wichtigkeit zuweisen, als früher angenommen wurde". Immerhin ist diese Frage von besonders großer Bedeutung. Wiethaup[5]) konnte in seiner Arbeit zeigen, daß die Strophanthingiftigkeit durch Coffein, Theobromin und einige Kreislaufhormone vermehrt wird. Er führte das auf eine Erweiterung der Kranzgefäße zurück. Nach Weese[6]) werden die Digitalisglykoside in den Organen zurückgehalten. Das aus den Organen zurückströmende Blut ist nach ihm glykosidfrei. Wenn durch die erweiterten Kranzgefäße mehr mit Glykosid beladenes Blut strömt, erhält das Herz ein größeres Angebot, sodaß, wie aus dem Vorhergesagten

[1]) von Romberg: Münch. med. Wo. 1932, S. 1205
[2]) Grünbaum: Münch. med. Wo. Jubiläumsausgabe 1933
[3]) Lendle in Heffters Handb. Ergänz. Bd. I, S. 229, Berlin-Springer 1936
[4]) Weese: „Digitalis", Thieme-Verlag, Leipzig 1936
[5]) Wiethaup: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 168, S. 545, 1932
[6]) Weese: ebenda Bd. 135, S. 228, 1928 u. Bd. 141, S. 329, 1929

hervorgeht, die Absättigung mit dem Gift viel eher eintritt. Lendle[7]) führt die Toxizitätssteigerung nicht auf einen Einfluß auf die Kranzgefäße zurück, sondern denkt an eine additive Wirkung der verwandten Mittel.

Wenn jetzt untersucht werden soll, wie die Strophanthingiftigkeit durch hypertone Lösungen beeinflußt wird, so ist es angebracht, vorher einige theoretische Betrachtungen über die Wirkungen der hypertonen Lösungen anzustellen.

Die durch die intravenöse Einverleibung dieser Lösung gestörte Gleichgewichtslage des Blutes sucht der Körper durch Einstrom von Gewebswasser in das Blut wieder auszugleichen. Es kommt so zu einer Wasserverarmung der Gewebe. Hierauf führen z.B. Bürger und Baur[8]) die klonischen Krämpfe zurück, die sie am Kaninchen nach einer Injektion von 100 ccm einer 35%igen Dextrose-Tyrode-Lösung auslösen konnten. Es wird hierdurch das Zentralnervensystem wasserarm gemacht, was mit einer Übererregbarkeit beantwortet wird. Daß diese Erscheinung zentralen Ursprungs ist, schlossen die genannten Autoren aus dem klinischen Bild der Krämpfe und daraus, daß die Krämpfe durch eine leichte Äthernarkose unterdrückt werden konnten. Auch bei einem Teil unserer Versuchstiere zeigte sich trotz Äthernarkose eine leichte Unruhe verschiedener Muskelgruppen, die wohl gleichen Ursprungs ist wie die Krämpfe der Kaninchen. Sehr anschaulich sind die Versuche an Mäusen. Bei intraperitonealer Einspritzung zeigte sich, daß die Flüssigkeitsmenge in der Bauchhöhle durch die hypertone Lösung deutlich vermehrt war und daß die Nieren blaß und gewichtsärmer geworden waren. Bei intravenöser Anwendung der Lösung waren die Nieren prall gefüllt, sie zeigten eine Arbeitshyperämie. Es wird immer nach dem Ort der Hyperämie Wasser ausgeschwemmt. Hypertone Lösungen bewirken einen lebhaften Wasseraustausch zwischen dem Blut und den Geweben. Mit der Gewebsflüssigkeit, die einen niedrigeren Salzgehalt als das Blut hat, strömen plasmafremde, aber körpereigene Eiweißsubstanzen in das Blut, ferner die die Blutgerinnung fördernden Substanzen, Fermente und Stoffwechselschlacken. Es steht zu erwarten, daß diese osmotischen Wirkungen auch Rückwirkungen auf die Empfindlichkeit gegenüber anderen Arzneimitteln ausüben, sei es, daß die Durchlässigkeit der Membrangrenzen einer Beeinflussung unterliegt, sei es, daß hierbei die Lösungs- bzw. Bindungsmittel verändert werden. In diesem Zusammenhang soll noch eine Angabe[9]) erwähnt werden,

[7]) Lendle: ebenda Bd. 169, S. 585, 1933
[8]) Bürger u. Baur: Z. f. exp. Med. Bd. 56, S. 1, 1927
[9]) Lendle: in Heffters Handb. Erg. Bd. I, S. 94 (l. c.)

die bei der Besprechung der Gewebsbindung der Glykoside bzw. dem nach Weese nicht vorhandenen Digitaliskreislauf zu finden ist. Mit der letalen bzw. überletalen Dosis behandelte Katzen konnten durch Aderlaß und anschließende Bluttransfusion gerettet werden. Die Tiere starben dann erst, wenn weitere Digitoxindosen injiziert wurden. Die Mechanik des Aderlasses und der intravenösen Einverleibung von hypertonen Lösungen ist im Grunde dieselbe. Beidemal wird Gewebswasser in das Blut gezogen, und es tritt eine Verdünnung des Blutes ein. Das Strophanthin müßte also gegen das Gefälle in die Gewebe eintreten.

Außer der rein osmotischen Wirkung darf auch nicht die spezifische Wirkung der einzelnen Ionen vergessen werden. Die gefäßabdichtende Wirkung des Calciums findet in der Therapie mannigfache Anwendung. Chiari und Januschke[10]) erprobten diese Wirkung des Calciums an künstlich erzeugten Entzündungen. In das Bereich unserer Arbeit fallend sind die Angaben Loewi's, H. Fischer's und Cloetta's[11]) über die gleichsinnige Wirkung des Strophanthins und des Calciums. Des weiteren sind neben den osmotischen Wirkungen noch die Einflüsse der Salze auf den Kolloidzustand der Gewebe zu berücksichtigen.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, wie die Wirkung des nicht lipoidlöslichen Glykosids Strophanthin auf das Herz durch hypertone Lösungen verändert wird.

Als Versuchstiere wurden Katzen verwandt. Als Versuchsmethodik wählten wir die nach Hatcher und Brody in der Modifikation nach Magnus. Die verwendeten Lösungen wurden langsam in die Jugularvene einlaufen gelassen. Benutzt wurde das Strophanthin Boehringer in Ampullen, eine Ampulle = 1 ccm = 0,0005 g. Für seine Überlassung sei der Firma an dieser Stelle gedankt. 2 ccm Strophanthin, enthaltend 0,001 g wirksame Substanz, wurden mit Ringerlösung auf 100 ccm aufgefüllt. Bei den späteren Versuchen, in denen die Einlaufsart des Strophanthins und der Salzlösung geändert wurde, wurde das Strophanthin in der entsprechenden Lösung gelöst. Jedesmal enthielt 1 ccm der eingelaufenen Lösung 1/100 mg Strophanthin. Um die Versuchsbedingungen auch weiterhin gleich zu gestalten, ließen wir 1 ccm der Lösung in einer Minute einlaufen. Der Carotisdruck wurde in der üblichen Weise mittels eines Quecksilbermanometers beobachtet und aufgezeichnet. Ferner wurde durch eine in die Trachea eingebundene Kanüle künstliche Atmung bei durch Ventile geregelte Ätherzufuhr gemacht.

---

[10]) Chiari u. Januschke: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 65, S. 120, 1911
[11]) zit. nach Lendle in Heffters Handb. Erg. Bd. I, S. 140 ff.

In Einstellversuchen mit Strophanthin kamen Bauer und Fromherz[12]) zu dem Ergebnis, daß die Strophanthingiftigkeit durch eine leichte Äthernarkose nicht maßgeblich beeinflußt wird. Kohn und Castopanagiotis[13]), die sich dieselbe Aufgabe wie wir gestellt hatten, benutzten eine Urethannarkose, da sich mit Digitalisglykosiden und Äther Bigemini einstellen sollen. Es sei hier aber darauf aufmerksam gemacht, daß durch die eingespritzte hypertone Urethanlösung die Verhältnisse unübersichtlich werden, zumal es uns darauf ankommt, die Wirkung hypertoner Lösungen bestimmter Zusammensetzung zu untersuchen.

Die hypertonen Lösungen wurden zunächst vor dem Einlaufenlassen der Strophanthinlösung in die freigelegte Vena jugularis injiziert, und zwar 5—20 ccm der Lösungen innerhalb von 5 Minuten, beim Traubenzucker innerhalb von 10 Minuten. Gleich anschließend lief aus der Bürette die Strophanthinlösung ein. Da wir zu anderen Ergebnissen wie Kohn und Castopanagiotis mit Digipurat gelangten, änderten wir später die Methodik derart, daß das Strophanthin mit den anderen Lösungen gemischt oder darin gelöst einlief. Diese Art der Anwendung scheint auch der Fragestellung mehr zu entsprechen.

Versuchsergebnisse.

1. Normalversuche.

Obwohl im Schrifttum und aus dem hiesigen Institut Ergebnisse von Normalversuchen vorliegen, war es doch notwendig, einige Einstellversuche vorzunehmen. Denn nach Lendle[14]) besteht eine Abhängigkeit für die Giftempfindlichkeit des Strophantins von verschiedenen Faktoren, von denen hier die Jahreszeit und die Gravidität genannt seien. Jedoch konnten wir bei graviden Tieren keine erheblichen Abweichungen von den zu erwartenden Werten finden. In den Tabellen sind diese Tiere gekennzeichnet.

Der Durchschnittswert errechnet sich bei diesen Versuchen auf 13,88 ccm. Er weicht um knapp 1 ccm von dem in Heffters Handbuch[15]) angegebenen Wert für Strophanthin ab. Immerhin ist diese Schwankungsbreite nicht erheblich, da andere Untersucher viel stärkere Abweichungen erhielten.

---

[12]) Bauer und Fromherz: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 172, S. 693, 1933
[13]) Kohn u. Castopanagiotis: ebenda Bd. 169, S. 146, 1933
[14]) Lendle: l. c. S. 49
[15]) Heffters Handb. 2,2, S. 1384, Springer-Verlag 1924, Berlin

Tabelle 1.

Normalversuche.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
1	3000	m.	14,7
2	2800	m.	13,6
3	2350	w.	13,6
4	2800	m.	13,64
5	2000	w.	13,68
Durchschnittswert pro kg Tier 13,88 (Max. 14,7 Min. 13,6)			

2. Vorbehandlung mit Traubenzucker.

Als erste Versuchsreihe sei die nach der Vorbehandlung mit Traubenzucker genannt. Wo nichts besonderes angegeben ist, war das Strophanthin mit einfacher Ringerlösung verdünnt. Die Traubenzuckerlösung war ebenso wie die anderen verwendeten Lösungen, soweit die Löslichkeitsverhältnisse es zuließen, 10-fach hyperton.

Tabelle 2.

Vorbehandlung mit Traubenzucker (52 g Traubenzucker + 100 ccm Aqu. dest.)

Versuchstier Nr.	Vorbehandelt mit ccm	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
6	20	2530	w.	16,8
7	20	2910	w.	19,2
8	20	2950	m.	18,3
Durchschnittswert pro kg Tier 18,06 (Max. 19,2 Min. 16,8)				
9	10	2800	w.	13,75
10	5	2590	m.	16,00
Gesamtdurchschnittswert pro kg Tier 17 ccm (Max. 19,2 Min. 13,8)				

Der Gesamtdurchschnittswert ist bei diesen Versuchen mit 17 ccm um 3,12 ccm gegenüber den Einstellversuchen erhöht. Bei

den Versuchen mit 20 ccm Vorbehandlung erhöht sich der Durchschnittswert sogar noch auf 18 ccm. Es ist nicht zu bezweifeln, daß mit hypertoner Traubenzuckerlösung eine verminderte Giftigkeit des Strophanthins sich ergibt.

3. Vorbehandlung mit Natriumsulfat.

Als nächste Versuchsreihe folgt die mit einer gesättigten Natriumsulfatlösung, die etwa eine 5-fache Hypertonie besitzt. Natriumsulfat ist ein stark entquellendes Salz. Es wäre somit eine erhöhte Toxizität des Strophanthins zu erwarten. Vier der Tiere wurden mit 10 ccm, 2 weitere Tiere mit 20 ccm vorbehandelt.

Tabelle 3.

Versuchstier Nr.	Vorbehandelt mit ccm	Gewchit in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
11	10	2700	w.	16,12
12	10	2680	m.	15,85
13	10	3390	m.	17,09
14	10	2600	w.	16,15
15	20	2150	w.	21,67
16	20	2200	w.	16,45
Durchschnittswert pro kg Tier 17,22				

Der Gesamtdurchschnittswert beträgt für diese Versuche 17,22 ccm. Auch bei Natriumsulfat zeigt sich dieselbe Neigung zur Verminderung der Strophanthingiftigkeit.

4. Vorbehandlung mit Ringer-Acetat.

Das gegenteilige Verhalten, wie wir es bisher gesehen haben, zeigen die Versuche der Tabelle 4, in der Versuche mit 5 ccm Ringer-Acetat bei 10-fachen Calcium- und Magnesiumgehalt enthalten sind. Unter Ringer-Acetat ist eine Lösung zu verstehen, in der die in der üblichen Ringerlösung enthaltenen Kationen als Acetat enthalten sind. Die Zusammensetzung dieser von Haarmann angegebenen stark entquellenden Lösung ist folgende:

Kalium acetic.	1,0
Natrium acetic.	35,5

Magnesium acetic.	2,4
Calcium acetic.	8,0
Aqu. bidest. ad	200,0

Tabelle 4.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
17	3140	w.	11,6
18	3440	m.	12,2
Durchschnittswert pro kg Tier 11,9 ccm			

Der Durchschnittswert für die verbrauchte Strophanthinlösung ist herabgesetzt. Das bedeutet, daß das Ringer-Acetat die Giftempfindlichkeit für Strophanthtn steigert. Beide Tiere haben ein Gewicht über 3000 g, ferner ist eins von ihnen tragend. Die Versuche sind also mit Vorsicht aufzunehmen. Sie sollen dennoch nicht unerwähnt bleiben, da bei der zweiten Anwendungsart, bei der das Strophanthin und die anderen Lösungen zusammen einliefen, ähnliche Ergebnisse zutage traten wie bei der Vorbehandlung.

5. Vorbehandlung mit Natriumjodid.

Die nächstfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse, die sich bei der Vorbehandlung des sehr stark quellend wirkenden Natriumjodids ergaben.

Tabelle 5.

Vorbehandlung mit 5 ccm Natriumjodid.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
19	2950	m.	18,8
20	2800	w.	15,0
21	2735	w.	15,0
Durchschnittswert pro kg Tier 16,26 (Max. 18,8 Min. 15,0)			

Hier ist wieder wie bei Traubenzucker und Natriumsulfat die Strophanthingiftigkeit herabgesetzt. Natriumjodid paßt sich auch als quellendes Salz der gestellten Forderung an, indem die Strophanthingiftigkeit etwa dadurch vermindert wird, daß das Strophanthin weniger stark in die Gewebe eintritt.

6. Gleichzeitige Infusion von Strophanthin und Traubenzucker.

Bei allen bisher angeführten Versuchen wurden die Tiere mit den hypertonen Lösungen vorbehandelt. In den jetzt folgenden Versuchen wurde eine Änderung dergestalt vorgenommen, daß die Strophanthinlösung gleichzeitig mit den genannten Lösungen bzw. darin gelöst einlief, wie es ähnlich bei der therapeutischen Anwendung der Fall ist. Auch hier war in 1 ccm der eingelaufenen Lösung 1/100 mg Strophanthin enthalten. Wir änderten die Methode deshalb, weil Kohn und Castopanagiotis mit einer 10%igen Harnstofflösung, einer ihr isosmotischen 6%igen Kochsalzlösung und einer osmotisch etwas schwächeren 22,5%igen Traubenzuckerlösung eine erhöhte Empfindlichkeit für Digitalis feststellten. Sie verwendeten 3 Einlaufsarten.

1) injizierten sie das Strophanthin und die Salzlösung abwechselnd und erhielten so eine erhöhte Giftempfindlichkeit.
2) infundierten sie die Digitalisverdünnung und spritzten die Salzlösung. Auch hier war eine erhöhte Giftempfindlichkeit festzustellen.
3) infundierten sie die beiden Lösungen langsam und gleichmäßig. Die erhaltenen Werte grenzten an die der Einstellversuche.

Die beiden ersten Einlaufsarten zu verwenden, konnten wir uns nicht entschließen, weil anzunehmen ist, daß die Tiere durch die rasche, injektionsartig verlaufende Einverleibung der hypertonen Lösungen getötet werden. Der oben beschriebene Weg scheint mehr der Fragestellung zu entsprechen. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die gleiche Arzneimenge viel stärker wirkt, wenn sie in kurzer Zeit gereicht wird, als wenn sie langsam dargeboten wird.

Es folgt als erster Versuch der mit Traubenzucker. 52 g Traubenzucker wurden in 100 ccm Aqu. dest. gelöst und diese Lösung mit einer doppelt so starken Ringer-Strophanthin-Verdünnung wie bisher zu gleichen Teilen gemischt und einlaufen gelassen. Es

ist zu beachten, daß durch diese Mischung die Hypertonie etwas weniger als halb so stark wie in den bisherigen Versuchen ist. Da jetzt die Menge der Lösung nicht mehr begrenzt, sondern ansteigend ist, würde sonst die eingelaufene hypertone Lösung zu stark sein und mit einer Schädigung durch sie allein schon zu rechnen sein. Die Ergebnisse mit AOI Bertram für Tiere zeigen dies deutlich. Es wird noch einmal darauf hingewiesen werden.

Tabelle 6.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
22	2410	w.	20,8
23	1660	m.	19,0
24	3040	w.	14,9
25	3780	m.	18,1
26	1780	m.	21,0

Durchschnittswert pro kg Tier 18,96 (Max. 21,0 Min. 14,9)

Infolge der erheblichen Gewichtsdifferenzen der einzelnen Tiere, zeigt diese Versuchsreihe auch eine starke Streuung. Da sich die Ergebnisse aber immerhin in noch annehmbaren Grenzen halten, so steht nichts im Wege, sie zu werten. Die Verminderung der Toxizität des Strophanthins ist auch bei dieser Art der Anwendung des Traubenzuckers eingetreten. Das überzeugt nun noch mehr, da jetzt eine steigende Menge der hypertonen Lösung einläuft.

Von Wichtigkeit sind hierbei folgende Versuche, die unter den gleichen Bedingungen ausgeführt sind mit der einzigen Ausnahme, nämlich dem Fehlen der Ringerlösung. Das Strophanthin war in Aqu. dest. gelöst.

Auch hier ist der Durchschnittswert für die eingelaufene Lösung erhöht, jedoch nicht in dem Maße wie bei Ringer-Strophanthin. Man kann geneigt sein, die Verminderung der Strophanthintoxizität bei Zusatz von Ringer auf den Calciumgehalt zurückzuführen. Durch die schon erwähnte gefäßabdichtende Wirkung des Calciums wäre dem Strophanthin der Eintritt in die Gewebe erschwert. Bedeutungsvoll erscheinen auch die Versuche Wallmeyer's [16]), die er am hiesigen Institut an Kaninchen unternahm.

[16]) Wallmeyer: Inaugural-Dissertation, Münster, in Vorbereitung

Er spritzte Natrium salizylicum zusammen mit hypertonen Lösungen in die Ohrvene. Bei 10fachem Ringeracetat mit 10fachem Calcium- und Magnesium-Gehalt wurde das salizylsaure Natrium bedeutend stärker durch die Nieren ausgeschieden als bei isotoner Lösung, während mit Harnstoff zusammen so gut wie nichts ausgeschieden wurde. Harnstoff als lipoidlösliches Mittel dringt sofort in die Zellen ein und mit ihm die Salizylsäure, sodaß letztere garnicht im Harn erscheint. Bei Calcium sind die Gefäßwände abgedichtet, und die im Blut vermehrt kreisende Salizylsäure wird durch die Nieren abgeschieden. Wir haben daraufhin auch bei unseren Versuchen Harnstoff angewandt.

Tabelle 7.

52 g Traubenzucker + 100 ccm Aqu. dest.
4 ccm Strophanthin (Boehringer) ad 250 Aqu. dest.
beides zu gleichen Teilen.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
27	2580	w.	12,8
28	2580	w.	12,4
29	2640	w.	16,2
30	1870	w.	18,7
31	3170	w.	14,4
32	2700	m.	16,8

Durchschnittswert pro kg Tier 15,3 (Max. 18,7 Min. 12,4)

7. Gleichzeitige Infusion von hypertoner Harnstofflösung und Strophanthin.

Tabelle 8.

7 g Harnstoff auf 100 ccm Aqu. dest.
2 ccm (1 mg) Strophanthin ad 100 dieser Lösung.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
33	2390	w. (tragend)	14,3
34	2180	w.	15,6
35	3125	w. (tragend)	15,4

Durchschnittswert pro kg Tier 15,1 (Max. 15,6 Min. 14,3)

Beständen für das Strophanthin die gleichen Bedingungen wie für das salizyls. Natrium und Harnstoff, so wäre eine erhöhte Strophanthingiftigkeit zu erwarten gewesen. So aber ist der Durchschnittswert gegenüber der Norm erhöht und nicht vermindert. Man sieht hieraus, daß die vorher angestellten Überlegungen nicht allgemein anzuwenden sind. Die Gründe hierfür anzugebeben, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit.

8. Gleichzeitige Infusion von hypertoner Natriumsulfatlösung und Strophanthin.

Als nächste Versuchsreihe sei die mit gesättigter Na_2SO_4-Lösung angeführt.

Tabelle 9.

5 ccm (2,5 mg) Strophanthin ad 250,0 gesättigte Natriumsulfatlösung.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
36	2700	m.	14,6
37	2740	w.	14,8
38	3300	m.	14,5

Durchschnittswert pro kg Tier 14,63 (Max. 14,8 Min. 14,5)

Auch hier ist ebenso wie bei der Vorbehandlung mit derselben Lösung eine geringe Verminderung der Strophanthingiftigkeit festzustellen. Bei diesen Versuchen war die Konzentration wie bei der Vorbehandlung angewandt, und hierbei lief ungefähr die doppelte Menge dieser Lösung mit der gleichen Wirkung ein.

9. Gleichzeitige Infusion hypertoner Natriumchloridlösung und Strophanthin.

In den in der folgenden Tabelle 10 enthaltenen Versuchen wurden 9,5 g Kochsalz auf 200 ccm mit Aqu. dest. aufgefüllt. 2 ccm Strophanthin wurden dann mit dieser Kochsalzlösung auf 100 aufgefüllt und einlaufen gelassen.

Tabelle 10.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
39	2650	m.	16,5
40	1890	m.	14,2
41	2620	m.	16,0
42	2075	w.	16,0

Durchschnittswert pro kg Tier 15,67 (Max. 16,5 Min. 14,2)

Hieraus läßt sich folgern, daß mit hypertoner Kochsalzlösung die Strophanthingiftigkeit verringert wird.

10. Gleichzeitige Infusion von hypertoner Ringeracetatlösung und Strophanthin.

Mit Ringeracetatlösung ergaben sich ähnliche Verhältnisse wie bei der Vorbehandlung.

Tabelle 11.

Ringeracetat 5fach und Strophanthin.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
43	2940	m.	10,4
44	2660	w.	8,0
45	2640	w.	11,7

Durchschnittswert pro kg Tier 10,3 (Max. 11,7 Min. 8,0)

Auch hier ist die Toxizität des Strophanthins erhöht. Das Gleiche findet sich bei Natriumacetat, wenn auch nicht so stark.

11. Gleichzeitige Infusion hypertoner Natriumacetatlösung und Strophanthin.

Tabelle 12.

18,5 g Natriumacetat auf 200 ccm Aqu. dest.
2 ccm Strophanthin ad 100 ccm dieser Lösung.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
46	3225	w.	13,41
47	3615	m.	12,4
48	4160	w.	10,45
Durchschnittswert pro kg Tier 12,1 (Max. 13,41 Min. 10,45)			

Die stärkere Giftigkeit der Ringer-Acetat-Lösung dürfte auf ihrem hohen Ca-Gehalt und Mg-Gehalt beruhen.

12. Gleichzeitige Infusion von AOI-Bertram und Strophanthin.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde AOI-Bertram untersucht. Nähere Angaben über dieses Mittel sind in der Arbeit von K. Thurn[17]) und Freund[18]) zu finden.

Tabelle 13.

AOI ad usum humanum.

Versuchstier Nr.	Gewicht in g	Geschlecht	Gebrauchte Infusion pro kg Tier in ccm
49	2560	w.	17,7
50	2030	m.	19,2
51	2580	m.	18,2
Durchschnittswert pro kg Tier 18,3 (Max. 19,2 Min. 17,7)			

Des weiteren wurde AOI auch für Tiere verwendet. Da aber infolge der starken Hypertonie eine schädigende Komponente nicht auszuschließen war, sind die Versuche hier nicht angeführt. AOI enthält vorwiegend entquellende Salze. Es müßte so eine Toxizitätssteigerung zu erwarten sein. Es tritt jedoch das Gegenteil ein wie bei Natriumsulfat.

[17]) K. Thurn: Dissertation, Münster 1934
[18]) Freund: O. m. W. 1933, Nr. 11

13. Gleichzeitige Infusion von hypertoner Ringerlösung und Strophanthin.

Zum Schluß seien noch zwei Versuche mit 10fach hypertoner Ringerlösung angeführt. Der eine Versuch (Nr. 52) ergab eine Verminderung der Toxizität mit 16,26 ccm um 2,38 ccm. Das Gleiche zeigt sich auch nach einer Vorbehandlung mit 5 ccm (Nr. 53). Hier wurden 14,1 ccm pro kg verbraucht.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit allen verwendeten hypertonen Lösungen (NaCl, Traubenzucker, Harnstoff, Natriumsulfat, Natriumjodid, AOI-Bertram) mit einziger Ausnahme der acetathaltigen (Natriumacetat, Ringeracetat) eine Verminderung der Strophanthingiftigkeit an der Katze eintritt. Nachdem bei Wiethaup zitierten Gedankengängen würde dies auf eine die Kranzgefäße erweiternde Komponente der hypertonen Lösungen schließen lassen. Warum die Acetate eine Ausnahmestellung einnehmen, ist nicht geklärt. Wenn man aber die quellende bzw. entquellende Wirkung der Salze in Betracht zieht, lassen sich die Ergebnisse in die Theorie einreihen. Traubenzucker, Kochsalz und Natriumjodid sind quellend und verringern auch die Wirksamkeit. Die Acetate als entquellende Substanzen erhöhen die Giftigkeit. Hier nimmt aber das Natriumsulfat als entquellendes Salz wiederum eine Aussnahmestellung ein. In diesem Zusammenhang wäre die Arbeit von W. Fischer[19]) zu erwähnen. Fischer zeigt an der Verminderung des Hämoglobins, daß beim Natriumsulfat die Hydrämie schon nach 5 Min. eintritt, dafür war aber die Rückkehr zur Ausgangsstellung verzögert. Bei Natriumchlorid, Natriumacetat und Natriumphosphat trat die Verdünnung am stärksten erst in der 10.—20. Minute ein und ließ bald wieder nach. Beim Natriumsulfat blieben die Hämoglobinwerte noch nach der 45. Min. noch unter dem Ausgangswert. Ein gleiches Bild zeigt sich bei den Diureseversuchen Wallmeyer's. Auch hier waren die Ausscheidungsschwankungen für Salizylsäure bei dem Natriumsulfat verringert. Der Ausgleich der Hydrämie scheint beim Natriumsulfat somit langsamer vor sich zu gehen. Ehe also der Ausgleich bzw. der Rückstrom in das Gewebe eingetreten ist, trat der Tod der Tiere bereits ein. Auf diese Weise wäre das abweichende Verhalten des Natriumsulfats zu erklären.

---

[19]) W. Fischer: Inaugural-Dissertation, Münster 1935

Der Harnstoff nimmt insofern eine Ausnahmestellung ein, als ihm eine besondere spezifische Wirkung auf die Erleichterung des Durchtritts andere Arzneistoffe zukommt. Baur[20]) zeigt, daß unter Harnstoffzusatz Mäuse und Kaninchen von Trypanblau vollkommen durchgefärbt werden, während ohne Harnstoff diese intensive Färbung nicht eintritt. In Diffusionsversuchen an Gelatine (Methode Schulemann) diffundieren saure Farbstoffe in einer 1%igen Harnstoffgelatine schneller. Einzelne Farbstoffe diffundieren überhaupt nur unter Mitwirkung des Harnstoffs. In großen Reihenversuchen mit Strychnin wurde am Frosch bestätigt, daß die Giftigkeit des Strychnins durch Harnstoff erhöht wird. Baur kommt zu dem Ergebnis, daß die Toxizitätsgrenzen normaler Stoffwechselprodukte so verschoben werden können, daß diese in Konzentrationen schon giftig wirken, in denen sie normalerweise ungiftig sind, oder aber diese Gifte finden in Organzellen Einlaß, die ihnen sonst verschlossen sind.

Wie sich aus seinen Versuchsergebnissen schließen läßt, lassen sich diese Überlegungen auch auf eine Reihe von Arzneimitteln übertragen.

Zusammenfassung.

Die Giftigkeit des Strophanthins wird durch intravenöse Zufuhr hypertoner Traubenzucker-, Natriumsulfat-, Natriumjodid-, Kochsalz-, Harnstoff-, AOI-Bertram- und Ringerlösung sowohl nach Vorbehandlung wie auch bei gleichzeitigem Einlaufenlassen verringert. Nur durch Acetat wird die Strophanthingiftigkeit erhöht.

Zum Schluß möchte ich Herrn Privat-Dozenten Dr. Haarmann für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit danken.

---

[20]) Baur: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 167, S. 104, 1932

Lebenslauf.

Am 6. Dezember 1910 wurde ich in Rosenberg (Oberschl.) als Sohn des jetzigen staatl. Oberrentmeisters Hubert Olbrich und dessen Ehefrau Klara geb. Gabiersch geboren. Nach 4jährigem Besuch der Volksschule in Ohlau bezog ich das dortige staatl. Realgymnasium, das ich nach 9jährigem Schulbesuch am 1. März 1930 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Medizin studierte ich an den Universitäten in Innsbruck, Breslau und Münster. November 1932 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Breslau und am 23. Januar 1936 das ärztliche Staatsexamen an der Universität in Münster. Seit dem 1. Februar 1936 bin ich als Medizinalpraktikant am Pharmakologischen Institut der Universität Münster tätig.